

«ЛИЗИН СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ, MDM2 И SET7/9, В РЕГУЛЯЦИИ

КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС»,

представленную к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук

(специальность 03.01.03 – Молекулярная биология)

Диссертационная работа О.Ю. Шувалова посвящена изучению p53-независимых функций лизин-специфических ферментов - MDM2 и Set7/9. О.Ю. Шуваловым впервые были получены важные данные, свидетельствующие о новых p53-независимых механизмах участия MDM2 и Set7/9 в различных клеточных процессах. Было показано существование в клетках механизма отрицательной обратной связи метилтрансферазы SET7/9 и E3 убиквитин-лигазы MDM2. Описаны новые взаимодействия целого ряда белков с метилтрансферазой SET7/9 и различными изоформами E3 убиквитин-лигазы MDM2. Идентифицированные интерактанты участвуют в регуляции транскрипции, трансляции, процессинге РНК, метаболизме, образовании межклеточных контактов, что указывает на их важную роль в онкогенезе.

В данной работе было так же продемонстрировано, что только экспрессия основной изоформы MDM2, но не ее сплайс-изоформ, влияет на устойчивость раковых клеток к важнейшим химиотерапевтическим препаратам – доксорубину, цисплатину и метатрексату. Впервые было обнаружено участие SET7/9 и MDM2 в контроле одноуглеродного метаболизма за счёт влияния на экспрессию ферментов SHMT2 и MTHFD2, которые являются ключевыми игроками цикла превращений фолата. Было также показано, что MDM2 является E3 убиквитин-лигазой для серингидроксиметилтрансферазы SHMT2 и приводит к её убиквитинилированию с последующей протеасомной деградацией.

В своей диссертационной работе О.Ю. Шувалов использовал широкий спектр современных методов: комплекс культуральных работ с раковыми клеточными линиями человека, электрофорез и иммуноблоттинг, анализ экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени, протеомный анализ с использованием GST pull-down в сочетании с жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией. Все использованные в работе методы адекватны поставленным задачам.

Для решения поставленных целей в работе использованы адекватные методы, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы являются обоснованными. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают суть работы.

Основные результаты исследования описаны в 12 отечественных и зарубежных публикациях, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК.

Можно отметить, что диссертация О.Ю. Шувалова «Лизин специфические ферменты, MDM2 и SET7/9, в регуляции клеточного ответа на генотоксический и метаболический стресс» выполнена на высоком научном и методическом уровне и заслуживает высокой оценки, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

с.н.с. Лаборатории генетики эукариот
Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"
Федерального государственного бюджетного учреждения
Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова,
кандидат биологических наук по
специальности 03.00.15 - Генетика



Конев Александр Юрьевич

10 июня 2016 г.

Адрес: 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, Орлова роща, ФГБУ ПИЯФ
[http:// http://www.pnpi.spb.ru/](http://www.pnpi.spb.ru/)
e-mail: konev.alexander@gmail.com

